

Aus der Chirurgischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. F. Kümmerle

Messungen von Blutdruck und Blutströmung
in der Vena portae des Kaninchens nach
Serotoningaben

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Manfred Eckes
aus Neubrücke/Nahe
Mainz 1968

Aus der Chirurgischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. F. Kümmerle

Messungen von Blutdruck und Blutströmung
in der Vena portae des Kaninchens nach
Serotoningaben

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Manfred Eckes
aus Neubücke/Nahe
Mainz 1968



Dekan: Professor Dr. med. L. Diethelm
Referent: Privatdozent Dr. med. G. Mappes
Korreferent: Professor Dr. med. F. Kümmerle

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 1968

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
B	Ergebnisse der bisherigen Serotoninforschung	
	1. Entdeckungsgeschichte	2
	2. Biochemie des Serotonins	4
	3. Vorkommen des Serotonins	5
	4. Ergebnisse der klinischen und experimentellen Serotoninforschung	6
C	Entwicklung einzelner Methoden zur Pfortader- durchströmungsmessung	
	1. Nicht chirurgische Methoden	8
	2. Chirurgische Methoden	11
D	Versuchsmethodik	
	1. Material	13
	2. Methodik	14
	3. Auswertung	18
	4. Angewandte statistische Methoden	18
E	Versuchsergebnisse	20
	1. Die Wirkung von intravenösen Serotoningaben	22
	2. Vergleichende Untersuchungen	
	a) Adrenalin	26
	b) Vasopressin	26
	c) Histamin	29
	3. Portale Gaben von Serotonin	31
F	Besprechung der Ergebnisse	33
G	Zusammenfassung	37
H	Literaturverzeichnis	38

A Einleitung

=====

Die vorliegenden Untersuchungen sollen zeigen, ob durch intravenöse Applikationen von Serotonin eine Beeinflussung des Pfortaderdruckes und der Pfortaderdurchblutung erzielt werden kann. In welcher Weise werden beide Meßgrößen verändert?

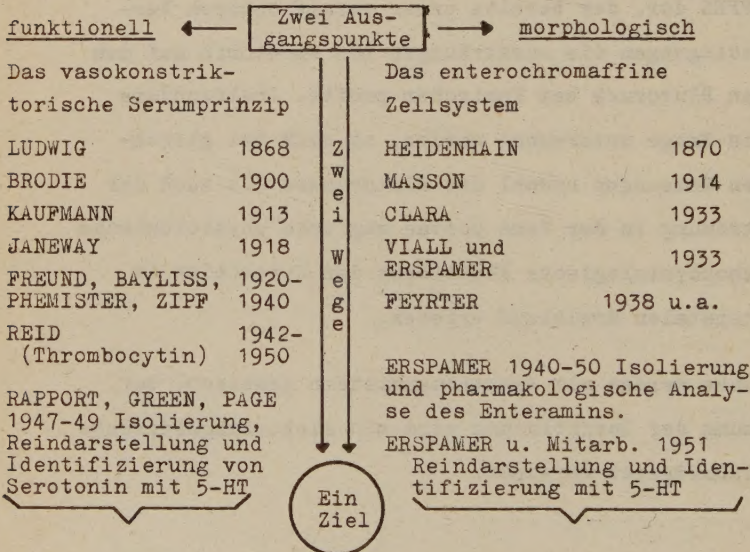
Die Arbeit stellt eine Weiterführung der Untersuchungen von MAPPES dar, der bereits unter vergleichbaren Versuchsbedingungen die Auswirkungen von Serotonin auf den portalen Blutdruck bei Kaninchen prüfte. Insbesondere soll die Frage untersucht werden, ob sich bei gleichzeitigen Messungen sowohl des Blutdruckes als auch der Durchströmung in der Vena portae mögliche physiologische und pathophysiologische Funktionen des Serotonins im enterohepatalen Kreislauf ergeben.

Blutdrucke werden mit Elektromanometern gemessen; zur Bestimmung der Durchblutung wird ein elektromagnetisches Durchflußmeßgerät verwandt.

B Ergebnisse der bisherigen Serotoninforschung

1. Entdeckungsgeschichte

Serotonin (5-Hydroxytryptamin = 5-HT) wird heute als ein wichtiges, weitverbreitetes biogenes Amin angesehen. Diese einfache Feststellung ist das Ergebnis einer langen Entdeckungsgeschichte, die vor einigen Jahrzehnten begann und zwei Ausgangspunkte hatte (Abb. 1).



SEROTONIN = 5-HYDROXYTRYPTAMIN = ENTERAMIN

Synthese, HAMLIN und FISHER 1951
 Gehirnserotonin, PAGE et al 1953
 AMIN et al
 Karzinoidserotonin, LEMBECK 1953

Abb. 1: Zur Entdeckungsgeschichte des 5-Hydroxytryptamins (nach CERLETTI)

Im Jahre 1868 wies LUDWIG auf eine bisher unbekannte, während der Blutgerinnung auftretende, Substanz hin. Nach jahrelangen Bemühungen um die Aufklärung dieses Stoffes gelang es endlich RAPPORT, 1949 das sogenannte Serotonin rein darzustellen und es mit 5-Hydroxytryptamin zu identifizieren.

Die andere Forschungsrichtung beschäftigte sich mit dem Inhaltsstoff der "enterochromaffinen Zellen". Schon 1870 konnte HEIDENHAIN diese Zellen aufgrund ihrer Chromaffinität darstellen. Bis 1940 beschäftigten sich besonders MASSON, CLARA und FEYRTER mit der Histologie der enterochromaffinen Zellen. Letzterer vermutete in dem Inhaltsstoff dieser Zellen eine adrenalinähnliche Substanz. Von 1940 bis 1950 hatte besonders der Italiener ERSFAMER ausgedehnte Untersuchungen über das extrahierte Enteramin angestellt. 1946 vermutete er, daß es sich bei dem Extrakt um ein Oxyindol handeln könnte. 1952 gelang es ihm, diese Substanz rein darzustellen und sie mit 5-Hydroxytryptamin zu identifizieren.

Seitdem HAMLIN und FISHER 1951 Serotonin synthetisch hergestellt hatten, konnte dieser Wirkstoff näher erforscht werden. In der Folgezeit beschäftigten sich besonders UDENFRIEND et al. mit dem Wirkungsmechanismus des Serotonins.

2. Biochemie des Serotonins:

Ausführliche Betrachtungen über die Biochemie des Serotonins finden sich in den Ausführungen von KÄHLER, in "Serotonin", veröffentlicht von GARATTINI und in "The Clinical Chemistry of Monoamines", herausgegeben von VARLEY.

Die Quelle des Serotonins im Organismus ist Tryptophan. Der Hauptanteil dieser essentiellen Aminosäure wird zur Proteinsynthese verwandt; nur 1 % dient dem Serotoninstoffwechsel (SJOERDSMA, zitiert nach CERLETTI). Tryptophan wird durch das Enzym Tryptophan-5-hydroxylase zu 5-Hydroxytryptophan hydroxyliert. Bisher ist die Reindarstellung dieses Enzyms noch nicht gelungen. Man vermutet es in der Mucosa des Magen-Darm-Traktes (JEPSON). Die Decarboxylierung von 5-HTP zu 5-HT ist experimentell leicht durchzuführen. Das Enzym Decarboxylase soll auch die Decarboxylierung von 3,4-Dihydroxyphenylalanin (Dopa) und vieler anderer aromatischer Aminosäuren katalysieren (ZETTLER, POLONI). Serotonin kann daher in Magen, Darm, Gehirn, Leber, Nieren und in anderen Organen synthetisiert werden. Das so entstandene Serotonin kann nun auf verschiedenen Stoffwechselwegen abgebaut werden. Einen Überblick darüber vermittelt Abb. 2. Der Hauptweg ist die oxydative Desaminierung zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd durch das Enzym Monoaminoxidase, das hauptsächlich in den Mitochondrien lokalisiert ist.

Die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), das Endprodukt des Serotoninstoffwechsels, wird über die Nieren ausgeschieden. Die durchschnittliche Konzentration von 5-HIES im Urin beim Menschen liegt zwischen 2 und 10 mg/24 h (SJOERDSMA; R.B.DAVIS; DALGLIESH; UDENFRIEND, 1955; OATES; LEMBECK, 1956). Im Blut liegt das 5-HT vorwiegend in Thrombocyten gespeichert vor; der Blutspiegel beträgt 0,05 bis 0,5 gamma/ml (SCHMID).

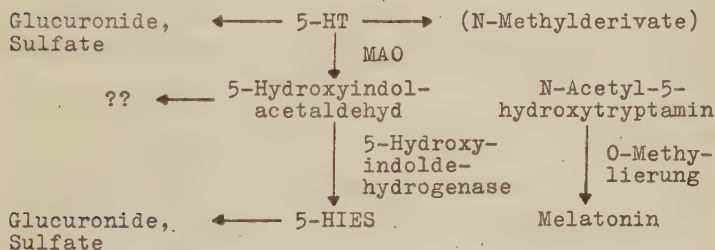


Abb. 2: Serotoninstoffwechsel (JEPSON)

3. Vorkommen des Serotonins

Serotonin ist im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet. Beim Menschen enthält die Mucosa des Gastrointestinaltraktes mehr Serotonin als das gesamte Blut; das meiste findet sich im Dünndarm, besonders im Duodenum (RESNICK; GOWENLOCK, 1963) und in Teilen des Colons (GOWENLOCK, 1963). Allgemein enthalten diejenigen Abschnitte das meiste 5-HT, die reich an enterochromaffinen Zellen sind. Verhältnismäßig viel Serotonin kommt in der Milz vor, weil die Thrombocyten im wesentlichen

dort abgebaut werden. Tabelle 1 zeigt die Serotoninverteilung in menschlichen Geweben (GOWENLOCK und PLATT):

Verteilungsort	5-HT-Konzentration im Gewebe	
	gamma/g Trockengew.	gamma/g Frischgew.
<u>Mucosa des Gastrointestinaltraktes:</u>		
Corpus	4 - 22	0,3 - 1,0
Antrum	9 - 19	0,5 - 1,3
Pylorus		0,2 - 0,9
Duodenum	25 - 33	2,9 - 4,5
Flexura duodenojejunalis	- 32	
Jejunum	- 9	
Ileum	8 - 14	1,2 - 4,6
Appendix		0,4 - 1,4
Caecum	8 - 11	
Colon	6,5 - 51	1,0 - 2,4
Mucosa bronchialis	unter 3,2	unter 0,3
Leber		- 0,3
Milz		1,84 - 3,05
Foetalgehirn		- 0,05

Tab. 1: Normale Serotoninkonzentrationen in menschlichen Geweben (GOWENLOCK und PLATT)

4. Ergebnisse der klinischen und experimentellen Serotoninforschung

Einen Überblick über die bisherigen Forschungsergebnisse vermitteln: HOLTZ; LEMBECK, 1961; PAGE; ANDREWS und das Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Die physiologische Bedeutung des 5-HT ist noch weit-

gehend ungeklärt, ebenso sein Abgabemechanismus (LEMBECK, 1961). Möglicherweise könnte es am Ort seiner Freisetzung die Motilität, Durchblutung, Sekretion oder Resorption beeinflussen (LEMBECK, 1961). Andere physiologische Deutungen finden sich in Arbeiten von CERLETTI und HOLTZ. Mögliche physiologische Angriffspunkte ergeben sich aus den pathologischen Erscheinungen des Karzinoidsyndroms, das neben dem Tumorleiden folgende Krankheitszeichen aufweist (SNOW):

1. Flush in 90 % aller Krankheitsfälle
2. Eingeweidesymptome; beginnend mit Tenesmen und folgender Diarrhoe
3. Bronchospasmus
4. Herzveränderungen bei etwa 40 %, wobei die Klappen des rechten Herzens fibrotisch verändert werden
5. Ödeme bei ca 70 %
6. Manchmal Zeichen des Tryptophanmangels, da etwa 60 % dieser Aminosäure zu Serotonin umgebaut werden (LEMBECK, 1961)

Im Zusammenhang mit der Fragestellung interessieren besonders die Auswirkungen des 5-HT auf Blutdruck und Blutströmung in der Vena portae. MAGDELAINE erzielte mit 5-HT-Injektionen einen Pfortaderdruckanstieg. Im Gegensatz zu seinen Beobachtungen stehen SHOEMAKER, JANKALÁ und LEVINE; sie stellten im Tierversuch eine Verminderung der Pfortaderdurchströmung fest. MAPPEs beschrieb bei seinen Versuchen einen Abfall des portalen Druckes.

C. Entwicklung einzelner Methoden zur Pfortader- durchströmungsmessung

1. Nicht chirurgische Methoden

Diese Methoden beruhen hauptsächlich auf einem Prinzip, das FICK 1872 erstmals zur Bestimmung des Herzminutenvolumens angewandt hatte: eine Indikatorsubstanz wird intravenös dem Blut zugesetzt. Aus der arterio-venösen Differenz der Konzentrationen dieses Indikators, die in einer bestimmten Zeit im zu- und abfließenden Blut des betreffenden Organs ermittelt werden müssen, läßt sich dessen Durchblutung einfach berechnen.

Bei der Bestimmung der Leberdurchblutung ergeben sich dabei generell folgende Schwierigkeiten:

- a) Die Leber erhält ihr Blut sowohl aus der Vena portae als auch aus der Arteria hepatica.
- b) Eine Vena hepatica muß katheterisiert werden.
- c) Ein möglichst konstanter Blutspiegel der Indikatorsubstanz muß hergestellt werden.
- d) Kurzzeitige Schwankungen der Leberdurchblutung lassen sich schwer erfassen.

Erstmalig im Jahre 1945 wandten BRADLEY und Mitarbeiter die Clearance-Methode mit Bromsulphalein beim Menschen an. Der Meßfehler dieser Methode liegt bei $\pm 18\%$ des Mittelwertes (GRABNER, 1963). Die normale Durchblutung der Leber schwankt bei der BSP-Methode zwischen 800 und

2120 ml pro Minute; der Mittelwert, bezogen auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ beträgt 1566 ml/min, das sind 21,5 % des Herzminutenvolumens (GRABNER, 1963). GRABNER und Mitarbeiter (1956) entwickelten eine Methode, die es erlaubt, bei fallender arterieller Konzentration der Testsubstanz, die Leberdurchblutung zu bestimmen. Das erleichtert zwar die Methodik, erfordert aber komplizierte mathematische Verfahren.

In den folgenden Jahren wurden die Radiogoldmethode (SHEPPARD; NEUMAYR), die kolloidale Chromphosphatmethode (DOBSON) und die radiobengalrotmethode (JANMET; SNELL; TABLIN) angewandt. Diese Methoden bieten den Vorteil, daß die Blutkonzentrationen mit dem GEIGER-MÜLLER-Zählrohr einfacher bestimmt werden können, haben jedoch den Nachteil, daß gestörte Leberzellfunktionen insbesondere bei Lebererkrankungen die Meßergebnisse beeinflussen (HENNING, 1960). 1958 injizierten W.D.DAVIS et al. mit J^{131} markiertes Albumin in die Milz. Die Geschwindigkeit der Blutströmung wurde mit einem GEIGER-Zähler gemessen.

Eine weitere Meßmethode ist die Acetylenabsorptionsmethode, die 1950 von HENNING entwickelt wurde: kleine Mengen eines leicht diffusiblen Gases (Acetylen) werden in das Duodenum geführt. Dieses Gas diffundiert durch die relativ große Oberfläche des intestinalen Epithels in die Kapillaren und wird von dem Blut mitge-

führt, das das Intestinum verläßt. In der Lunge wird das Gas abgeatmet. Seine Konzentration in der Alveolarluft kann leicht bestimmt werden. Hieraus errechnet sich die pro Zeiteinheit durch Mesenterium, Pfortader und Leber geflossene Blutmenge. Die Acetylenabsorptionsmethode wird bei Pfortaderthrombose und Leberschäden angewandt. Ein Nachteil liegt darin, daß keine fortlaufenden Bestimmungen möglich sind. Dieseseben geschilderte Prinzip wurde zur Grundlage für weitere Tests zum Beispiel den J^{131} -Test (HENNING, 1955), den rectalen Äthertest (NEWMAN), den jejunalen Äthertest (a'ALMEIDA).

Die einzige nicht chirurgische Methode, die nicht in irgendeiner Weise auf dem FICK'schen Prinzip beruht, ist die kalorimetrische Methode. Diese wurde 1933 erstmalig von GIBBS durchgeführt und später von GRAYSON und HENSEL weiterentwickelt. Hierbei werden die zwei Lötstellen eines Thermoelementes in 10 bis 15 mm Abstand in die Leber eingeführt. Eine Lötstelle wird erhitzt. Der Abstrom der Wärme ist proportional der Strömungsgeschwindigkeit in der betreffenden Lebervene. Die Methode erlaubt nur indirekt einen Schluß auf die Leberdurchblutung.

1960 entwickelten HENNING et al. eine neue kalorimetrische Methode, die eine Vereinfachung der beiden letztgenannten von GIBBS und GRAYSON darstellt. Die Durchblutung wird statt im Lebergebiet in der Mucosa des

Sigmoids gemessen, dessen Blutgefäße zur Vena portae ziehen. Ein wesentlicher Nachteil dürfte darin liegen, daß das Verhältnis zwischen Sigmoid- und Pfortaderdurchblutung bekannt und konstant sein muß.

2. Chirurgische Methoden

Hier sind in erster Linie elektromagnetische Durchflußmeßgeräte zu nennen. Sie beruhen auf dem physikalischen Phänomen des HALL-Effektes. In den Meßköpfen befindet sich ein Elektromagnet, der durch einen sinus- oder rechteckwellenförmigen Strom von vorgegebener Frequenz erregt wird. Dadurch entsteht im Gefäßquerschnitt ein Wechsell magnetfeld. Aufgrund des HALL-Effektes werden elektrische Ladungsträger (freie Ionen des Plasmas) senkrecht zu ihrer Bewegungsrichtung und senkrecht zu den Magnetfeldlinien abgelenkt. Unterschiedlich geladene Ionen werden in entgegengesetzten Richtungen abgelenkt, sodaß eine Spannung (Durchflußsignal) entsteht, die von zwei Elektroden, die sich ebenfalls im Meßkopf befinden, abgegriffen werden kann. Die Verbindungslinie der beiden Elektroden steht sowohl auf den Magnetfeldlinien als auch auf der Richtung der Blutströmung senkrecht. Das Durchflußsignal ist in der Frequenz des Magnetfeldes moduliert und wird einem Selektivverstärker zugeführt. Es ist außerordentlich klein und muß hoch verstärkt werden, bevor es einem Anzeigegerät zugeführt werden kann.

Im Jahre 1936 hatte KOLIN die Prinzipien eines elektromagnetischen Durchströmungsmeßgerätes aufgestellt. Seine Meßköpfe enthielten nur die beiden Ableitelektroden; das Magnetfeld sollte durch äußere Elektromagnete erzeugt werden. Diese Versuche verliefen zunächst unbefriedigend (PRICE).

1952 hatte KOLIN ein Durchströmungsmeßgerät entworfen, bei dem das Versuchstier mit der implantierten Durchströmungssonde in unveränderter Stellung zwischen den Polen eines Magnetfeldes sitzen mußte. In den folgenden Jahren verkleinerten KHOURI und KOLIN (1959) die Durchströmungsmeßköpfe und vereinigten sie mit dem Elektromagneten, sodaß es nun möglich war, die Durchströmungsverhältnisse in Gefäßen unterschiedlicher Größe zu bestimmen.

1955 beschrieb DENISON ein Rechteckwellenflowmeter. Es bot folgende Vorteile: a) es ist möglich, vorgeeichte Durchflußsonden zu verwenden, weil Induktionseffekte keine Rolle spielen; b) es ist verhältnismäßig nullpunktsicher und nullpunktstabil

Eine weitere Möglichkeit der Durchströmungsmessung beruht auf dem Prinzip der LUDWIG'schen Stromuhr (1867). Hierbei muß jedoch die Vena portae durchtrennt werden. Dieses Verfahren wandte HEIMBURGER 1960 an.

D Versuchsmethodik

=====

1. Material

a) Tiere: 26 Kaninchen (männlich und weiblich) im
Gewicht von 1,8 bis 3,5 kg.

b) Meßgeräte:

- I. STATHAM-Drucküberträger ("Physiological Pressure Transducer", Modell: P23Db der Fa. STATHAM, Puerto Rico)
- II. Elektromanometer (Modell: Ma-88 K der Fa. HELLIGE, Freiburg)
- III. Vierkanalbrennhebelschreiber (aus der Meßgeräte-kombination Mr 76 der Fa. HELLIGE, Freiburg)
- IV. Elektromagnetisches Durchflußmeßgerät (Modell: M-4001 Multiflo der Fa. STATHAM, Los Angeles) dazu Meßköpfe der Serie 2000 im Durchmesser von 3 bis 5 mm.
- V. Druckmeßkatheter (Polyäthylenschläuche)
Durchmesser: 0,5 mm innen, 1 mm außen (für Vena femoralis und Mesenterialvenen)
1 mm innen, 1,5 mm außen (für Vena jugularis und Arteria femoralis)

c) Pharmaka:

- I. Serotonin-creatininsulfatmonohydrat (ROCHE, Grenzach). Eine Lösung von 10 mg ad 10 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung wurde vor jedem Versuch frisch hergestellt.

- II. Narkosemittel: 1 g Chloralose ad 100 ml einer 33 %igen Urethanlösung (Apotheke der Universitätskliniken Mainz)
- III. Physiologische Dextranlösung ("Macrodex^R", KNOLL)
- IV. Heparin ("Liquemin^R", ROCHE)
- V. Adrenalin ("Suprarenin^R", Farbwerke HOECHST)
- VI. Vasopressin ("Hypophysin^R", Farbwerke HOECHST)
- VII. Histamin ("Imido^R", ROCHE)

2. Methodik

Durch Injektion von 4 ml Narkosemittel pro kg Körpergewicht in eine Ohrvene wurden die Kaninchen ohne Excitation in tiefen Schlaf versetzt. Die Narkose hielt 10 Stunden und länger an. Vor der Eröffnung des Abdomens mußten in manchen Fällen noch einmal 1 bis 2 ml Narkosemittel nachgespritzt werden.

Nun wurden die Tiere auf einem Holzbänkchen in Rückenlage fixiert. Es wurden zunächst an einer Leistenbeuge Arteria und Vena femoralis aufgesucht, freipräpariert und auf einer Länge von ca 2 cm vollständig isoliert. Die Vene wurde mittels eines Polyäthylenschlauches katheterisiert. Es wurde eine langsam laufende Dextraninfusion angehängt. Die Arterie wurde gleichermaßen kanüliert, um den arteriellen Druck, Atem- und Herzfrequenz zu registrieren. Eine Venaesectio der Gegenseite diente der Applikation von Testsubstanzen.

Jetzt wurde das Abdomen in der Medianlinie durch einen etwa 12 cm langen Schnitt eröffnet. An die entstandenen Schnitttränder wurden mit heißer Kochsalzlösung getränkte Gazestreifen angeklemt, sodaß sie das angrenzende Fell vollständig bedeckten und ein sauberes Operationsfeld boten. Das Darmkonvolut wurde nach links aus der Bauchhöhle gedrängt und ebenfalls mit feuchtwarmen Kompressen abgedeckt.

Die Vena portae wurde auf einer Länge von ca 2 cm aus dem umgebenden zarten Fettgewebe freipräpariert (Abb. 3), die C-förmige, vorher auf Nullpunkt, Strömungsrichtung und Funktion geprüfte Durchflußmeßmanschette (Abb. 4) darumgelegt und die C-Form mit einem Keil verschlossen (Abb. 5).

Zur Druckmessung in der Vena portae wurde eine Mesenterialvene - entsprechend der V.fem. - kanüliert und der Schlauch bis fast zum Hauptstamm der Vena portae vorgeschoben (Abb. 5). Der Druck wurde mittels Drucküberträger, Elektromanometer und Schreiber gemessen und aufgezeichnet. - Bei portalen Applikationen, die bei drei Kaninchen durchgeführt wurden, mußte noch eine zweite Mesenterialvene katheterisiert werden.

Nun wurde das Darmkonvolut vorsichtig zurückverlagert und die Bauchdecken mit Klemmen verschlossen. Hierdurch war es möglich, bei Fehlmessungen schnell eine Korrektur vorzunehmen. Diese war z.B. notwendig, wenn der Durch-

flußmeßkopf die Vena portae teilweise abklemmte. - Die Tiere konnten sich nun etwa eine Stunde lang erholen; danach begannen die eigentlichen Versuche. Es wurden nacheinander Dosen von 100, 200, 300, 400, 500 und mehr gamma 5-HT pro kg Körpergewicht gegeben und das Verhalten von:

- a) portaler Durchblutung,
 - b) portalem Blutdruck
 - c) arteriellem Druck, Herz- und Atemfrequenz (GRAFF)
- beobachtet und aufgezeichnet. Zwischen den einzelnen Injektionen lagen durchschnittlich 20 Minuten. Danach waren die Ausgangswerte meist wieder erreicht.

Adrenalin, Vasopressin und Histamin, deren Auswirkungen auf die oben angeführten Meßgrößen aus der Literatur zum Teil bereits bekannt sind, wurden in manchen Fällen zur Kontrolle getestet.

In 4 Fällen wurde noch zusätzlich der Druck in der Vena cava sup. (zweimal), im rechten Vorhof (einmal) und einmal in der Vena cava inf. in Höhe der Einmündung der Venae hepaticae gemessen. Der hierzu notwendige Katheter wurde durch die Vena jug. dextra eingeführt.

Nach Beendigung der Untersuchungen wurden die Kaninchen durch Entbluten getötet. Es wurde die regelrechte Lage der verschiedenen Meßsonden überprüft.



Abb. 3:
Freipräpa-
rierte Vena
portae

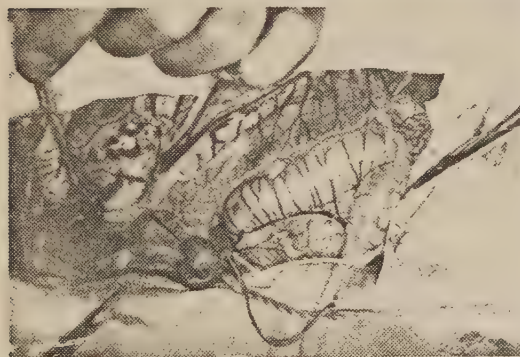


Abb. 4:
Durchflußmeß-
kopf; noch
nicht angelegt



Abb. 5:
Durchflußmeß-
kopf und Me-
senterialka-
theter; ange-
legt

3. Auswertung.

Für jede Dosis ergaben sich entsprechend der Anzahl n der durchgeführten Versuche zwei Reihen von Meßwerten: eine für die Durchflußänderung und eine für die Druckänderung in der V. portae (Änderung = Differenz zwischen Ausgangswert und Wert bei maximaler Wirkung). Außerdem wurden die Zeiten bis zum Eintritt der maximalen Wirkung ausgewertet.

4. Angewandte statistische Methoden (KOLLER)

Für jede Meßreihe wurden Mittelwert und Standardabweichung der Differenz zwischen Zeitpunkten errechnet:

$$\text{Mittelwert: } \bar{d} = \frac{\sum d}{n}$$

$$\text{Standardabweichung: } S_d = \sqrt{\frac{\sum d^2 - \frac{(\sum d)^2}{n}}{n - 1}}$$

$$\text{Standardfehler des Mittelwertes: } S_{\bar{d}} = \frac{S_d}{\sqrt{n}}$$

Der in den graphischen Darstellungen und im Text angegebene Bereich um die Mittelwerte ist nicht die Standardabweichung sondern der Konfidenzbereich. Man erhält ihn durch Multiplikation der Standardabweichung mit dem Faktor $t_{0.01}$, der entsprechend der Anzahl n der durchgeführten Messungen einer t-Tabelle entnommen wurde (Documenta GEIGY). Der auf diese Weise erhaltene Bereich ist der Konfidenzbereich für den Mittelwert der Grundgesamtheit bei einer Irrtumswahrschein-

lichkeit P von $P \leq 0,01$ d.h. 1 %. Er enthält 99 von 100 Mittelwerten aus Stichproben der gleichen Grundgesamtheit.

Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurde der übliche t -Test durchgeführt. Da immer Differenzen verglichen wurden, wird als Symbol d verwendet.

$$t = \frac{\bar{d}_1 - \bar{d}_2}{s_D}$$

wobei

$$s_D = \sqrt{\frac{s_{dd_1} + s_{dd_2}}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}$$

und

$$s_{dd} = \sum d^2 - \frac{(\sum d)^2}{n}$$

ist.

Sobald die errechnete Prüfgröße t größer als der Wert $t_{0,01}$ unter Berücksichtigung von $n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgraden ist, kann eine statistische Signifikanz der Differenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 0,01$ angenommen werden.

E Versuchsergebnisse

=====

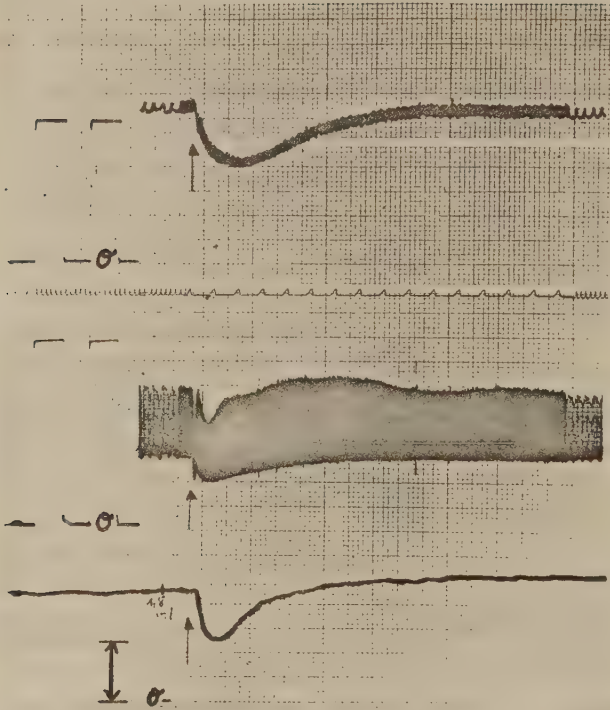


Abb. 6: Wirkung von 100 gamma Serotonin pro kg i.v.
bei Kaninchen Nr. 16

1. Kurve: Druck in Vena portae; Eichzacken = 10 mmHg
Zeitschreibung: Beginn und Ende: 1 sec; Mitte: 1 min
2. Kurve: Druck in A. femoralis; Eichzacken = 100 mmHg
3. Kurve: Durchfluß in vena portae; Eichzacke = 60 ml
pro min

Reihenfolge und Eichung sind bei allen folgenden Kurven-
abbildungen gleich. Sie werden deshalb dort nicht mehr
angegeben.

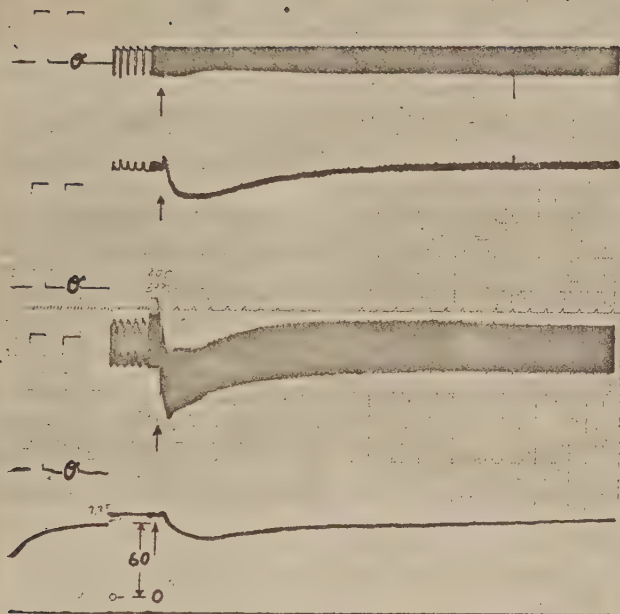


Abb. 7: Wirkung von 200 gamma Serotonin pro kg i.v. bei Kaninchen Nr. 15
(im obersten Kanal ist hier ausnahmsweise noch zusätzlich der Druck in der Vena cava sup. aufgezeichnet; Eichzacke = 10 mmHg. Bedeutung und Eichung der übrigen Kurven wie auf Seite 20.)

Die Abbildungen 6 und 7 sollen als typische Einzelverläufe ein Bild von den erhaltenen Serotoninkurven bezüglich Druck und Durchfluß in der Vena portae und bezüglich des arteriellen Druckes geben.

1. Die Wirkung von intravenösen Serotoningaben

Die Ausgangswerte des portalen Durchflusses lagen im Mittel um 108 ml/min bei einem durchschnittlichen portalen Blutdruck von 11,9 mmHg. Beide Meßgrößen fielen nach Serotoningaben von 100 bis 500 gamma/kg Körpergewicht ab und hatten nach 15 Minuten ihre Ausgangswerte meist wieder erreicht. - Eine Dosisabhängigkeit konnte dabei nicht beobachtet werden wie aus den Abbildungen 8 und 9 hervorgeht.

Der maximale Abfall der Durchströmung war etwa nach $1 \frac{1}{2}$ Minuten erreicht und betrug ca 29 ml/min, das sind 27 % des Ausgangswertes. - Die stärkste Blutdrucksenkung wurde durchschnittlich nach $2 \frac{1}{2}$ Minuten gemessen. Sie betrug um 2,2 mmHg, das sind 18 % des Ausgangswertes. - Die Abbildungen 10 und 11 lassen außerdem erkennen, daß die Wirkungsmaxima bei dem portalen Druck etwas später erreicht wurden. Statistisch ausreichend signifikant sind jedoch nur die Werte bei 300 und 400 gamma 5-HT/kg.

Die genauen Zahlenangaben für das Ausmaß der Reaktionen bei den einzelnen Dosen mit Angabe des prozentualen Abfalles und der jeweiligen Konfidenzbereiche der Mittelwerte sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengestellt.

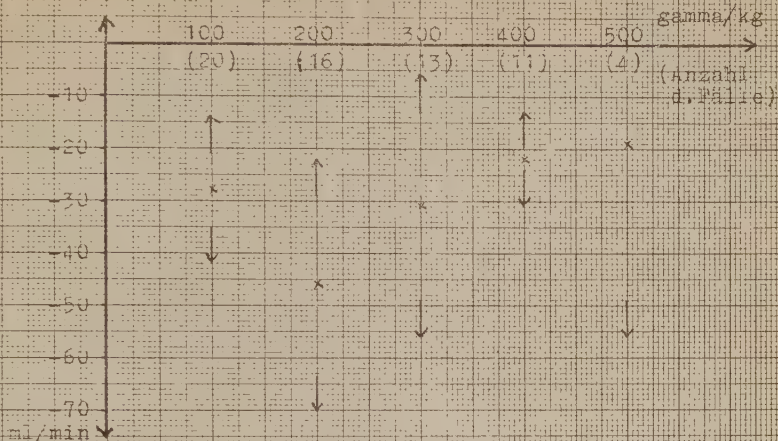


Abb. 8: Durchflußänderung in der Vena portae
(= Differenz zwischen Ausgangswert und Wert
bei maximaler Senkung)

Mittelwerte mit Konfidenzbereichen ($P \leq 0,01$)

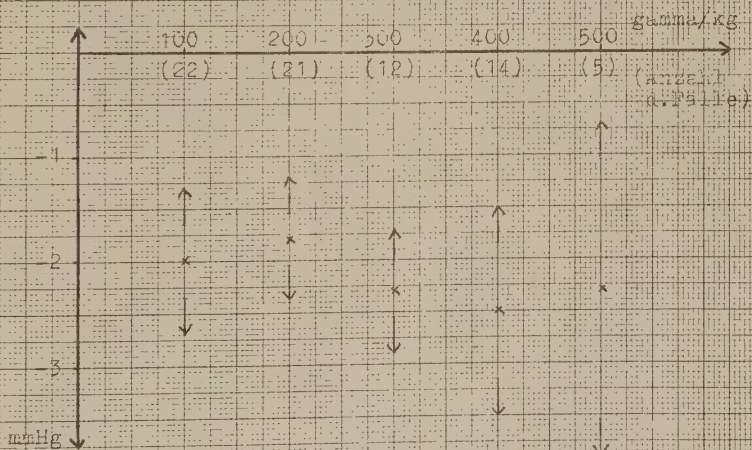


Abb. 9: Blutdruckänderung in der Vena portae
(= Differenz zwischen Ausgangswert und Wert
bei maximaler Senkung)

Mittelwerte mit Konfidenzbereichen ($P \leq 0,01$)

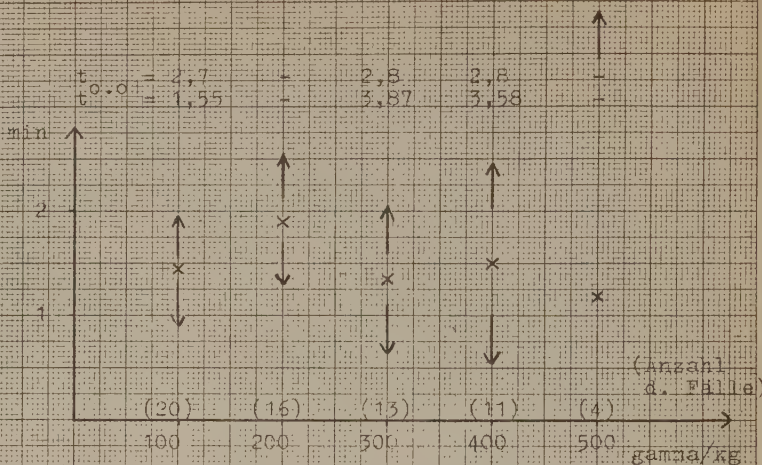


Abb. 10: Zeit bis zur maximalen Senkung des Lebervenenendurchflusses
Mittelwerte mit Konfidenzbereichen ($P = 0,01$)

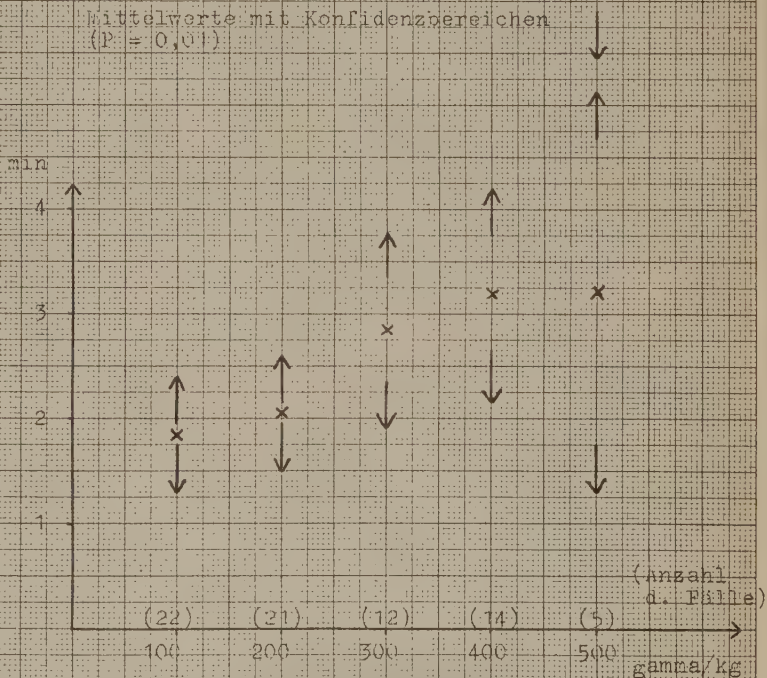


Abb. 11: Zeit bis zur maximalen Senkung des Lebervenenendruckes
Mittelwerte mit Konfidenzbereichen ($P = 0,01$)

Dosis (gamma/kg)	100	200	300	400	500
Anzahl der Fälle (n)	20	16	13	11	4
gemittelte Ausgangswerte des portalen Durchflusses (ml/min)	96	105	106	89	142
Konfidenzbereiche $\pm$	31	32	40	36	65
Mittelwerte der Durchflußsenkung (vergl. Abb. 8) (ml/min)	28	46	31	22	19
Konfidenzbereiche $\pm$	14	24	25	9	37
Mittelwerte der Zeit bis zur max. Wirkung (vergl. Abb. 10) (sec)	87	115	83	89	71
Konfidenzbereiche $\pm$	31	38	43	58	165
Durchflußsenkung in Prozent der Ausgangswerte	29	42	29	25	13

Tab. 2: Quantitative Ergebnisse der Wirkung von Serotonin auf die portale Durchblutung.

Dosis (gamma/kg)	100	200	300	400	500
Anzahl der Fälle (n)	22	21	12	14	5
gemittelte Ausgangswerte des portalen Blutdruckes (mmHg)	11,3	12,0	10,7	12,2	13,3
Konfidenzbereiche $\pm$	1,6	2,2	1,0	3,2	6,7
Mittelwerte der Blutdrucksenkung (vergl. Abb. 9) (mmHg)	2,0	1,8	2,3	2,5	2,3
Konfidenzbereiche $\pm$	0,7	0,6	0,6	1,0	1,6
Mittelwerte der Zeit bis zur max. Wirkung (vergl. Abb. 11) (sec)	112	124	171	191	192
Konfidenzbereiche $\pm$	36	33	55	61	116
Blutdrucksenkung in Prozent der Ausgangswerte	18	15	21	20	17

Tab. 3: Quantitative Ergebnisse der Wirkung von Serotonin auf den portalen Blutdruck.

2. Vergleichende Untersuchungen

a) Adrenalin

Adrenalin führt nach GRABNER (1958) zu einer kurzfristig nachweisbaren Steigerung des Lebervenenstromzeitvolumens, wobei meist ein mehrphasischer Verlauf mit einer initialen oder terminalen Verminderung des Stromzeitvolumens zu beobachten war. - Nach 0,12 bis 0,4 gamma Adrenalin pro kg wurde der Portaderdruck um maximal 13,2 mmHg bis zu 6 Minuten anhaltend gesteigert (GERSMEYER, 1956). - Beide Autoren verwandten Hunde bei ihren Versuchen.

Auch bei Kaninchen zeigte die Druckkurve in der Vena portae einen biphasischen Verlauf wie aus Abbildung 12 und Tabelle 4 hervorgeht. Der Durchfluß stieg jedoch nach dem anfänglich starken Abfall kaum über den Ausgangswert an.

b) Vasopressin

Eine ausgiebige Senkung des portalen Druckes (GERSMEYER, 1956 und 1957) wird in der Literatur häufig beschrieben. Die damit verbundene Verminderung der Leberdurchblutung nach Vasopressin gelingt auch beim Menschen (GRABNER, 1963) und führte bereits zur erfolgreichen klinischen Anwendung dieser Substanz z.B. bei akuter Blutung aus Ösophagusvarizen.

Diesen Mitteilungen entsprechen auch die Ergebnisse unter den vorliegenden Versuchsbedingungen. Abbildung 13

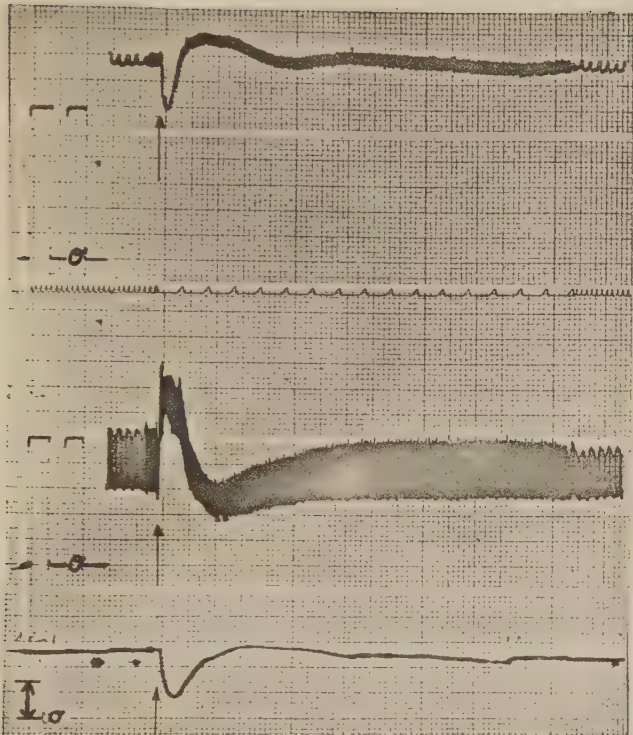


Abb. 12: Auswirkung von 15 gamma Adrenalin pro kg i.v.
auf portalen Druck und Durchfluß
(Bedeutung und Eichung der Kurven wie in Abb.6)

portaler Druck	portaler Durchfluß
13 mmHg = Ausgangswert	108 ml/min = Ausgangswert
10 mmHg = nach 20 sec	33 ml/min = nach 30 sec
14,5mmHg = nach 90 sec	108 ml/min = nach 3 min
13 mmHg = nach 5 min	

Tab. 4: Auswertung zur Abbildung 12

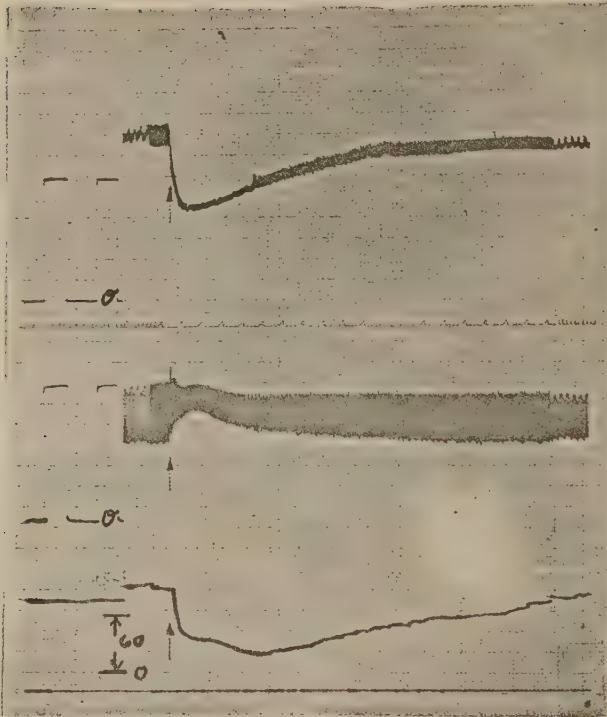


Abb. 13: Auswirkung von 0,25 I E Vasopressin pro kg i.v.
auf portalen Druck und Durchfluß
(Bedeutung und Eichung der Kurven wie in Abb.6)

portaler Druck	portaler Durchfluß
13,3 mmHg = Ausgangswert	90 ml/min = Ausgangswert
7,7 mmHg = nach 1 min	22,5ml/min = nach 4 min
13,3 mmHg = nach > 19min	90 ml/min = nach 19 min

Tab. 5: Auswertung zur Abbildung 13

und Tabelle 5 verdeutlichen die starke und verhältnismäßig lang anhaltende Senkung von portalem Durchfluß und Druck.

c) Histamin (Abb. 14 und Tab. 6)

Nach intravenöser Histamininjektion von 30 gamma/kg, das sind 75 gamma insgesamt, fiel der Pfortaderdruck entsprechend dem arteriellen Blutdruck ab, erreichte den Ausgangswert aber erst ca $\frac{1}{2}$ Minute später wieder als dieser. - Ebenfalls mit dem arteriellen Druck fiel auch der portale Durchfluß beträchtlich ab und stieg dann mit Normalisierung des arteriellen Druckes für etwa 3 Minuten erheblich über den Ausgangswert an.

GRABNER (1965) beobachtete beim Hund nach Injektion von 200 gamma Histamin i.v. eine Steigerung der Leberdurchblutung trotz Absinken des arteriellen Druckes. - GERSMEYER (1956) erzielte mit 0,36 bis 0,62 gamma Histamin pro kg am wachen Hund eine bis zu 4 Minuten anhaltende Pfortaderdrucksteigerung um maximal 7,7 mmHg.

Bei den unterschiedlichen Ergebnissen dürften neben den andersartigen Versuchsbedingungen auch die verschiedenen Dosierungen des Histamins eine maßgebliche Rolle spielen.

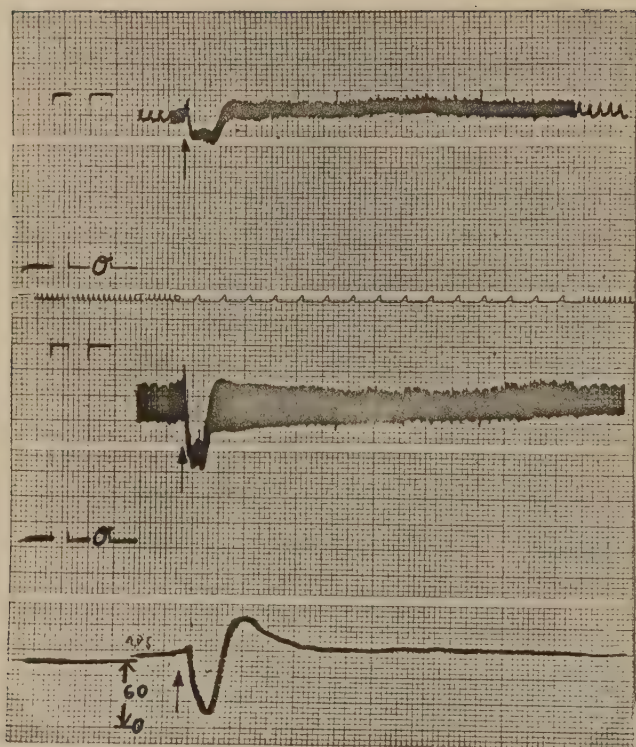


Abb. 14: Auswirkung von 30 gamma Histamin pro kg i.v.
auf portalen Druck und Durchfluß
(Bedeutung und Richtung der Kurven wie in Abb.6)

portaler Druck	portaler Durchfluß
8,5 mmHg = Ausgangswert	63 ml/min = Ausgangswert
7,5 mmHg = nach 30 sec	15 ml/min = nach 1 min
8,5 mmHg = nach 2 min	93 ml/min = nach 2 min
	63 ml/min = nach 5 min.

Tab. 6: Auswertung zur Abbildung 14

3. Portale Gaben von Serotonin

Die Wirkung von intraportal appliziertem 5-HT in Dosen von 200, 600 und 1000 gamma/kg verdeutlichen die Abbildungen 15 bis 17. Die anfänglichen flüchtigen Blutdruck- und Durchflußsteigerungen sind durch die Injektion von 0,48 bzw 1,44 bzw 2,4 ml 5-HT-Lösung bedingt.

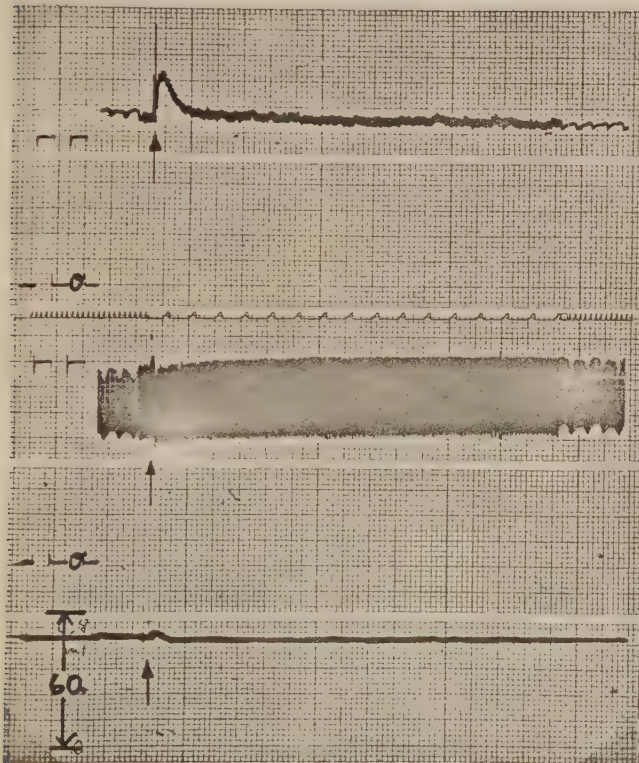


Abb. 15: 200 gamma 5-HT pro kg intraportal

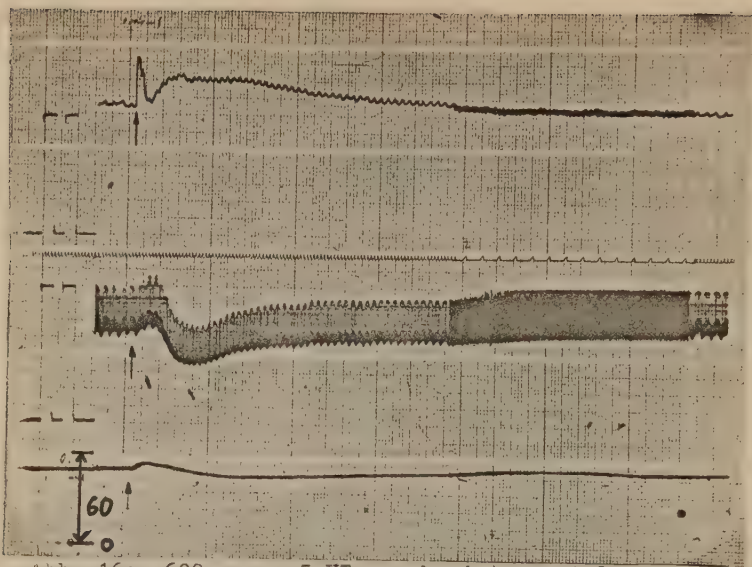


Abb. 16: 600 gamma 5-HT pro kg intraportal

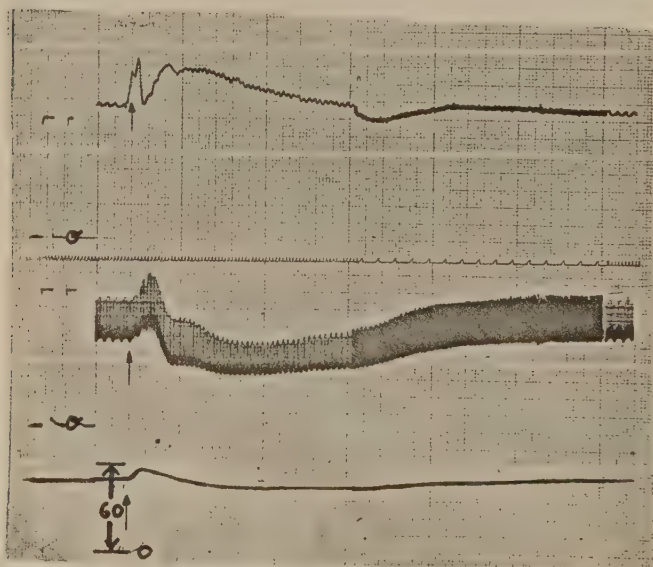


Abb. 17: 1000 gamma 5-HT pro kg intraportal

F Besprechung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, daß Serotonin in Dosen von 100 bis 500 γ /kg i.v. zu einem Abfall von Blutdruck und Durchfluß in der Vena portae bei Kaninchen in Chloralose-Urethan Narkose führte. Eine Dosisabhängigkeit konnte dabei nicht festgestellt werden. Ebenso konnte keine Beziehung zwischen Höhe des Durchfluß- bzw. Blutdruckabfalles und der Zeit bis zum Eintritt der jeweiligen maximalen Wirkung gefunden werden, in dem Sinne, daß beispielsweise ein besonders starker Abfall auch besonders rasch eingetreten wäre. ¹⁾

Betrachten wir zunächst den Blutdruckabfall. Er kann theoretisch durch folgende Veränderungen des portalen Kreislaufsystems verursacht sein:

- a) distal von der Meßstelle (= V. portae): durch Absinken des Druckes im Zuflußgebiet der Vena portae
- b) proximal von der Meßstelle: durch Verminderung des Leberwiderstandes.

Der Abfall der Blutströmung kann bedingt sein durch:

- a) distal von der Meßstelle: da die Strömung dem Druck direkt proportional ist, kommen hier dieselben Gründe in Betracht wie oben
- b) proximal von der Meßstelle: durch Erhöhung des Leberwiderstandes.

¹⁾ Die angefertigten Korrelationsdiagramme werden deshalb nicht wiedergegeben.

Kombiniert man die Ergebnisse von Druck und Durchfluß, so sind nur noch die Möglichkeiten a) denkbar. Eine Aussage über die Rolle der Reaktion der intrahepatalen Gefäße nach 5-HT-Gaben kann nach den durchgeführten Experimenten nicht getroffen werden.

Die Ursachen für das Absinken von Blutdruck und Durchfluß bei der hier beschriebenen Methodik müssen also im Zuflußgebiet der Vena portae liegen. Es ergeben sich wiederum zwei Möglichkeiten: entweder bewirkt Serotonin eine Vasodilatation im splanchnischen Bereich, oder es wirkt drosselnd auf die arterielle Blutzufuhr in dieses Gebiet. Wahrscheinlicher ist die zweite Erklärung, denn ein Absinken des arteriellen Druckes wurde in den Versuchen regelmäßig beobachtet (GRAFF).

Eine signifikante Aussage über die Serotoninwirkung bei portaler Applikation läßt sich nicht treffen, da die Anzahl der durchgeführten Versuche zu gering ist. Die Abbildungen 15 bis 17 unterstützen jedoch die obigen Erklärungen, denn es bestand kaum eine Änderung der Meßgrößen bei der üblichen Dosierung des Serotonins. Erst bei höheren Dosen von 600 bis 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intraportal zeigte sich das gewohnte Bild eines Abfalles von portalem Druck, portalem Durchfluß und arteriellem Druck. Bei einer derart hohen Dosierung dürfte das "Serotoninfilter" der Leber in Gestalt der inaktivierenden Monoaminoxidase überfordert sein, sodaß

Serotonin in den großen Kreislauf gelangte und dort zu der bekannten Wirkung führte.

Aus der Vielfalt der Experimente, die sich mit dem Problem Serotonin und Leberkreislauf beschäftigen, seien hier die Beobachtungen von einigen Autoren mitgeteilt: ANDREWS et al. führten ausgedehnte Untersuchungen an der isolierten Mundeuleber durch. Durchströmten sie die Leber mit einer Infusionsflüssigkeit via Arteria hepatica, so beobachteten sie eine direkte Abhängigkeit des venösen Leberabflusses und des statischen Pfortaderdruckes von dem experimentell erzeugten Druck in der Arterie. Fügte man der Infusion Serotonin hinzu, verringerten sich Pfortaderdruck und Leberabfluß. Die Proportionalität zum arteriellen Druck blieb dabei erhalten. Bei der Durchströmung via Vena portae erfolgte nach Zusatz von 5-HT ein verminderter Abstrom aus der Lebervene. Sie schlossen daraus, daß 5-HT den Leberwiderstand erhöhen müsse.

Ein anderes Druckverhalten in der Vena portae beschrieb MAPPES bei intravenösen Injektionen von Serotonin an Kaninchen. Er stellte, wie es auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden konnte, einen Abfall des Lebervenendruckes fest und vermutete eine intrahepatische Widerstandsverminderung.

Die gegenteiligen Ergebnisse dieser beiden Autoren sind

nicht zuletzt auf die sehr unterschiedlichen Versuchs-
anordnungen zurückzuführen. PAGE prägte den Begriff
"amphibarisches Verhalten", denn je nach Tierart, Dosis,
Applikationsweise und Narkoseart wurden oft entgegen-
gesetzte Reaktionen auf Serotoningaben beobachtet.

CHIANDUSSI et al. erprobten den Effekt einer konstanten
Serotonininfusion auf den Splanchnikuskreislauf an 8
lebergesunden Patienten und an 8 Cirrhotikern mit por-
taler Hypertension. Sie verabreichten 30 gamma 5-HT
pro kg und Minute. Der durchschnittliche arterielle
Druck und der portale Venendruck zeigten sich nicht sig-
nifikant verändert. Der geschätzte Leberdurchfluß war um
9,2 % vermindert, der Widerstand im Splanchnikusbereich
um 13 % gestiegen. Ein Anhaltspunkt, daß ein erhöhter
5-HT-Blutspiegel einen portalen Hochdruck verursachen
oder unterstützen könne, ergab sich nicht.

Die Frage, welche Rolle Serotonin bei der Ausbildung
einer portalen Hypertension spielt, liegt als zentrales
Problem den meisten der aufgeführten Arbeiten zugrunde.
Die oft sehr auseinanderweichenden Ergebnisse machen
deutlich, daß hierzu noch ausgedehnte systematische Un-
tersuchungen notwendig sind. Insbesondere wäre die Er-
forschung der intrahepatalen Strömungsverhältnisse durch
möglichst gleichzeitige Druck- und Durchflussmessungen
in den zu- und abführenden Gefäßen der Leber erforderlich.

G Zusammenfassung

=====

Es wird zunächst kurz auf Entdeckungsgeschichte, Biochemie und Vorkommen des Serotonins und auf Ergebnisse aus der bisherigen klinischen und experimentellen Serotoninforschung eingegangen. Einzelne Methoden zur Messung der Pfortaderdurchblutung werden erörtert, insbesondere die auch hier angewandte elektromagnetische Durchströmungsmessung.

Die Versuche wurden an Kaninchen in Chloralose-Urethan Narkose durchgeführt. Die statistische Methodik wird beschrieben. Es ergab sich ein Abfall des Pfortaderdurchflusses nach Serotoningaben, der mit einem Absinken des Pfortaderdruckes und des arteriellen Druckes verbunden war. Diese drei Meßgrößen werden zueinander in Beziehung gesetzt und eine mögliche Erklärung für die Reaktionen abgeleitet.

H Literaturverzeichnis:

=====

1. ANDREWS, W.H.H., K.R.BUTTERWORTH
"The vascular action of 5-hydroxytryptamine
on the canine liver"
J.Physiol.(London), 141 (1958) 38-39
2. BRADLEY, S.E., F.J.INGELFINGER, G.P.BRADLEY, C.S.CURRY
"The estimation of hepatic blood flow in man"
J.clin.Invest.(Boston), 24 (1945) 890-897
3. CERLETTI, A.
"Biochemie, Physiologie und Pharmakologie des
5-Hydroxytryptamins (Serotonin, Enteramin)"
Helvet.med.acta, 25 (1958) 330-350
4. CHIANDUSSI, L., F.GRECO, D.INDOVINA, L.CESANO,
A.VACCARINO, F.MURATORI
"Effect of drug infusion on splanchnic circulation.
II. Serotonin infusion in normal and cirrhotic
subjects"
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., 112 (1963) 326-328
5. CLARA, M.
"Die basalgekörnten Zellen im Darmepithel der
Wirbeltiere"
Erg.Anat., 30 (1933) 240-340
6. DALGLIESH, C.E., R.W.DUTTON
"Biogenesis of 5-hydroxytryptophan"
Brit.J.Cancer, 11 (1958) 296-309
7. D'ALMEIDA, A.
"Contribuicao para o Estudo da Anastomose
Espleno Renal"
Sao Paulo, 1951 (zitiert nach 34. HENNING, S.666)
8. DAVIS, W.D., H.M.BATSON, S.REIDMAN, R.GORLIN,
J.F.STORAASLI
"Clinical applications of intrasplenic technique of
portal pressure and hepatic blood flow determinations"
Gastroenterology (Baltimore), 34 (1958) 52-65

9. DAVIS, R.B., J.C. ROSENBERG
"Carcinoid syndrome associated with hyperserotoninemia and normal 5-hydroxyindoleacetic acid excretion"
Amer. J. Med., 30 (1961) 167-174
10. DENISON, A.V., M.P. SPENCER, H.D. GREEN
"Square-wave electromagnetic flowmeter for application to intact blood vessels"
Circ. Res. (N.Y.), 3 (1955) 39-46
11. DOBSON, E.L., G.F. WARNER, C.R. FINNEY, M.E. JOHNSTONE
"Measurement of liver circulation by means of colloid disappearance rate; liver blood flow in normal young men"
Circulation (Baltimore), 7 (1953) 690-695
12. ERSFAMER, V., B. ASERO
"Identification of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine"
Nature (London), 169 (1952) 800-801
13. FEYRTER, F., K. UNNA
"Über den Nachweis eines blutdrucksteigernden Stoffes im Carcinoid"
Virchows Arch. path. Anat., 298 (1936) 187-194
14. FEYRTER, F.
"Zur Pathologie und Klinik des Darmkarzinoids"
Dtsch. med. Wschr., 81 (1956) 1073-1078
15. GARATTINI, S., L. VALZELLI
"Serotonin"
Elsevier-Verlag, Amsterdam 1965 (392 Seiten)
16. Documenta GEIGY
"Wissenschaftliche Tabellen"
I.R. GEIGY A.G., Basel 1960, Seite 32
17. GERSMEYER, E.F., G. GERSMEYER
"Zum Verhalten des Pfortaderdruckes wacher Hunde unter dem Einfluß einiger gefäßwirksamer Pharmaka"
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch., 22 (1956) 328-334

18. GERSMEYER, E.F., K.H. GASTEYER, G. GERSMEYER
"Ergebnisse fortlaufender Druckmessungen
in der Pfortader des wachen Hundes"
Zschr. Kreisl.forsch. (Darmstadt), 46 (1957) 459-471
19. GIBBS, F.A.
"Thermoelectric blood flow recorder in form of needle"
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 31 (1933) 141-146
20. GOWENLOCK, A.H., D.S. PLATT
unpublished results (aus VARLEY, 77., Seite 162)
21. GOWENLOCK, A.H., D.S. PLATT
"The clinical chemistry of carcinoid tumours"
aus VARLEY, 77., Seite 140-164
22. GRABNER, G., A. NEUMAYR
"Eine semiquantitative Methode zur fortlaufenden
Bestimmung der Leberdurchblutung"
Wien. Zschr. inn. Med., 37 (1956) 445-451
23. GRABNER, G., F. KAINDL, P. KOHN, A. NEUMAYR
"Der Einfluß von Adrenalin und Nor-Adrenalin
auf die Leberdurchblutung"
Zschr. Kreisl.forsch. (Darmstadt), 47 (1958) 405-419
24. GRABNER, G.
"Einige methodische, pathologische und klinische
Probleme des enterohepatalen Kreislaufes"
Wien. Zschr. inn. Med., 44 (1963) 221-305
25. GRAFF, U.
"Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von
Serotonin auf Herz- und Atemtätigkeit an laparo-
tomierten und nicht laparotomierten Kaninchen"
gleichaltrige Dissertation der med. Fakultät Mainz
26. GRAYSON, J.
"The measurement of intestinal blood flow in man"
J. Physiol. (London), 114 (1951) 419-434

27. HAMLIN, K.E., F.E. FISHER
"The synthesis of 5-hydroxytryptamine"
J. Amer. chem. Soc., 73 (1951) 5007-5008
28. Handbuch der experimentellen Pharmakologie
"5-Hydroxytryptamine and related Indolalkylamines"
Springer-Verlag Berlin, XIX (1966) 1-928
29. HEIDENHAIN, R.
"Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen"
Arch. mikrosk. Anat., 6 (1870) 368
30. HEIMBURGER, I., S. TERAMOTO, H.B. SHUMACKER
"Effect of surgical pituitrin upon portal
and hepatic circulation"
Surgery (St. Louis), 48 (1960) 706-715
31. HENNING, N., L. DEMLING, H. KINZLMEIER
"Die enterale Acetylenresorptionsprobe, eine neue
Methode zur Funktionsprüfung des Pfortaderkreis-
laufes und des Dünndarmepithels"
Klin. Wschr., 28 (1950) 134-135
32. HENNING, N., L. DEMLING, H. KINZLMEIER
"Die enterale Acetylenresorptionsprobe, eine neue
Methode zur Prüfung der Leberfunktion"
Dtsch. med. Wschr., 75 (1950) 495-498
33. HENNING, N., K.H. KIMBEL
"Die Bestimmung des Pfortaderzeitvolumens mit J¹³¹"
Klin. Wschr., 33 (1955) 709-711
34. HENNING, N., L. DEMLING, R. GROMOTKA
"Conservative methods for the determination
of blood flow of the digestive organs"
Amer. J. Digest. Dis., 5 (1960) 655-668
35. HENSEL, H., J. RUEF
"Fortlaufende Registrierung der Muskeldurchblutung
am Menschen mit einer Calorimetersonde"
Arch. Physiol. (Bonn), 259 (1954) 267-280

36. HOLTZ, P.
"Über den gegenwärtigen Stand der Serotoninforschung"
Dtsch.med.Wschr., 83 (1958) 681-688
37. JAMMET, H., J. JAMMET, B. PENDITCH, G. GONGORA, H. RENAULT
"Utilisation chez l'homme du rose bengale marqué.
I. Technique de l'hépatographie par scintillographie; étude fonctionnelle de l'épuration hépatique"
Sem.hôp.(Paris), 34 (1958) 445-448
38. JÄNKÄLÄ, E.O., P. VIRTAMA
"Action of serotonin and reserpin on the veins
of the rat liver"
Ann.med.exper.biol.Fenniae, 40 (1962) 110-117
39. JEPSON, J.B.
"The formation and metabolism of hydroxyindoles"
aus VARLEY, 77., Seite 107-115
40. KÄHLER, H., L. HEILMEYER
"Klinik und Pathophysiologie der Karzinoide und
Karzinoidsyndrome unter besonderer Berücksichtigung
der Pharmakologie des 5-Hydroxytryptamins"
Ergebn.inn.Med., 16 (1961) 292-559
41. KHOURI, E.M., D.E. GREGG
"Miniature electromagnetic flow meter
applicable to coronary arteries"
J.Appl.Physiol.(Wash.), 18 (1963) 224-227
42. KOLIN, A.
"An electromagnetic flow meter. Principle of the method
and its application to blood flow measurements"
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., 35 (1936) 53-56
43. KOLIN, A.
"Improved apparatus and technique for
electromagnetic determination of blood flow"
Rev.Sci.Instr., 23 (1952) 235-242
44. KOLIN, A., R.T. KADO
"Miniaturization of the electromagnetic blood flow
meter and its use for the recording of the circulatory
responses of conscious animals to sensory stimuli"
Proc.Nat.Acad.Sci. 45 (1959) 1312-1321

45. KOLLER, S. aus RAUEN, H.M.
"Biochemisches Taschenbuch"
Springer-Verlag Berlin, (1964) 959-1047
46. LEMBECK, F.
"Karzinoiden"
Schweiz.med.Wschr., 86 (1956) 943-946
47. LEMBECK, F.
"Serotonin und das Carcinoidsyndrom"
Gastroenterologia (Basel), 95 (1961) 189-208
48. LEVINE, R.A., L.A.PESCH, G.KIATSKIN, N.J.GIORMAN
"Effect of serotonin on glycogen metabolism
in isolated rat liver"
J.clin.Invest.(Cincinnati), 43 (1964) 797-809
49. LUDWIG, C., A.SCHMIDT
"Das Verhalten der Gase, welche mit dem Blut
durch den reizbaren Säugetiermuskel strömen"
Arch.physiol.Anstalt, 3 (1868) 12
50. MAGDELAINE, M., C.DREUX, A.BONVARLET, L.LEGER
"La sérotonine dans l'hypertension portale"
Presse méd., 70 (1962) 7-8
51. MAPPES, G.
"Das Verhalten des Serotonins bei experimenteller
Pfortaderdrucksteigerung"
Langenbeck's Arch.klin.Chir., 313 (1965) 927-931
52. MASSON, B.
"Appendicite neurogene et carcinoides"
Ann.anat.path., 1 (1925) 3-59
53. MOORE, Th.C., L.NORMELL, B.EISEMAN
"Effect of serotonin loading on histamine release
and blood flow of isolated perfused liver and lung"
Arch.Surg.(Chicago), 87 (1963) 42-53

54. NEUMAYR, A., R. FALKNER, H. VETTER
"Die Bestimmung des Blutflusses durch die Leber
mit kolloidalem radioaktivem Gold"
Strahlentherapie (Berlin), 33 (1955) 230-237
55. NEWMAN, H. F., I. B. COHEN
"Estimation of the portal circulation time in man"
J. Laborat. Clin. Med., 34 (1949) 674-676
56. OATES, J. A., A. SJOERDSMA
"A unique syndrome associated with secretion of
5-hydroxytryptophan by metastatic gastric carcinoids"
Amer. J. Med., 32 (1962) 333-342
57. PAGE, I. H.
"Serotonin (5-Hydroxytryptamine)"
Physiol. Rev. (Wash.), 34 (1954) 563-588
58. POLONI, A.
"Serotonina e schizofrenia. Rilievi sperimentali
in favore dell'ipotesi di una tossicosi da
5-idrositriptamina della schizofrenia"
Cervello (Napoli), 31 (1955) 231-242
59. PRICE, J. B., R. C. BRITTON, L. M. PETERSON, J. W. REILLY
A. B. VOORHEES
"The validity of chronic hepatic blood flow measure-
ments obtained by the electromagnetic flow meter"
J. Surg. (N. Y.), 5 (1965) 313-317
60. RAPPORT, M. M., A. A. GREEN, I. H. PAGE
"Purification of the substance which is responsible
for the vasoconstrictor activity of serum"
Fed. Proc. (Wash.), 6 (1947) 184
61. RAPPORT, M. M., A. A. GREEN, I. H. PAGE
"Serum vasoconstrictor (serotonin)
IV. Isolation and characterization"
J. Biol. Chem. (Baltimore), 176 (1948) 1243-1253

62. RESNICK, R.H., S.J. GRAY
"Distribution of serotonin (5-hydroxytryptamine)
in the human gastrointestinal tract"
Gastroenterology (Baltimore), 41 (1961) 119-121
63. SCHMID, E., K. BACHMANN, C. MEYTHALER, H. SCHÖN, N. HENNING
"Klinische und biochemische Untersuchungen
beim Karzinoid"
Münch. med. Wschr., 105 (1963) 893-901
64. SHEPPARD, C., G. JORDAN, P.F. HAHN
"Disappearance of isotopically labeled gold
colloids from circulation of dog"
Amer. J. Physiol., 164 (1951) 345-350
65. SHOEMAKER, W.C., H. KLECKNER, M. PERLOW, G. GALANSINO
"Effect of serotonin on regional metabolism"
Fed. Proc. (Wash.), 20 (1961) 314
66. SJOERDSMA, A., H. WEISSBACH, S. UDENFRIEND
"Clinical, physiologic and biochemical study of
patients with malignant carcinoid (argentaffinoma)"
Amer. J. Med., 20 (1956) 520-532
67. SNELL, A.M., S.F. THOMAS, G.W. REIMER, M. McCORMIC
"Uptake and excretion of radioiodinated rose bengal
in liver disease"
Gastroenterology (Baltimore), 86 (1956) 430-436
68. SNOW, P.J.D.
"Clinical aspects of carcinoid tumours in
clinical chemistry of monoamines"
aus VARLEY, 77., Seite 131-134
69. TAPLIN, G.V., O.M. MEREDITH, H. KADE
"Radioactive (J^{131} -tagged) rose bengal uptake-
excretion test for liver function using external
gamma-ray scintillation counting techniques"
J. Laborat. Clin. Med., 45 (1955) 665-678
70. UDENFRIEND, S., C.T. CLARK, E. TITUS
"5-hydroxytryptophan decarboxylase:
a new route of metabolism of tryptophan"
J. Amer. chem. Soc., 75 (1953) 501-502

71. UDENFRIEND, S., H. WEISSBACH
"Studies on serotonin (5-hydroxytryptamine)
in platelets"
Fed. Proc. (Wash.), 13 (1954) 412-413
72. UDENFRIEND, S., H. WEISSBACH
"The estimation of 5-hydroxytryptamine
(serotonin) in biological tissues"
J. Biol. Chem. (Baltimore), 215 (1955) 337-344
73. UDENFRIEND, S., E. TITUS, H. WEISSBACH
"Identification of 5-hydroxy-3-indolacetic acid
in normal urine and method for its assay"
J. Biol. Chem. (Baltimore), 216 (1955) 499-505
74. UDENFRIEND, S., E. TITUS, H. WEISSBACH, R. E. PETERSON
"Biogenesis and metabolism of 5-hydroxyindole compounds"
J. Biol. Chem. (Baltimore), 219 (1956) 335-344
75. UDENFRIEND, S., H. WEISSBACH, D. F. BOGDANSKI
"Increase in tissue serotonin following adminis-
tration of its precursor 5-hydroxytryptophan"
J. Biol. Chem. (Baltimore), 224 (1957) 803-810
76. UDENFRIEND, S., H. WEISSBACH
"Turnover of 5-hydroxytryptamine (serotonin)
in tissues"
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (N.Y.), 97 (1958) 748-751
77. VARLEY, H., A. H. GOWENLOCK
"The clinical chemistry of monoamines"
Elsevier-Verlag, Amsterdam 1963 (242 Seiten)
78. ZETTLER, G., L. SCHLOSSER
"Über das Vorkommen von 5-Hydroxytryptamin (Enter-
amin oder Serotonin) im Gehirn von Säugetieren"
Arch. exper. Path. Pharmak., 222 (1954) 345-351

Die Anregung zu den Versuchen ging von Privatdozent Dr. G. MAPPES aus. Zusammen mit Dr. med. H. BRÜNNER gab er wesentliche Anleitungen beim operativen Vorgehen und bei der späteren Ausarbeitung. Die Versuche selbst wurden mit cand. med. U. GRAFF durchgeführt. Bei der Auswertung der Ergebnisse beriet uns Dr. med. K. ÜBERLA vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Direktor: Professor Dr. S. KOLLER).

Lebenslauf

=====

Geboren wurde ich am 30. Januar 1941 in Neubrücke/Nahe.

Ab Herbst 1947 besuchte ich die Volksschule in Mainz.

Von 1951 bis 1960 war ich Schüler des Staatlichen Gymnasiums am Kurfürstlichen Schloß Mainz. Dort legte ich auch die Reifeprüfung ab.

Während meiner zweijährigen Wehrdienstzeit wurde ich im Herbst 1961 zum Leutnant ernannt. Die Beförderung zum Oberleutnant der Reserve erfolgte 4 Jahre später.

Das Medizinstudium nahm ich zum Sommersemester 1962 in Mainz auf, wo ich auch die naturwissenschaftliche Vorprüfung im April 1963 mit dem Gesamturteil "sehr gut" und die ärztliche Vorprüfung im August 1964 mit dem Gesamturteil "gut" ablegte.

Mein klinisches Studium begann ich im Winter 1964/65 als Austauschstudent der Mainzer Universität an der Freien Universität Berlin. Darauf folgte ein Semester an der Leopold Franzens-Universität Innsbruck.

Seit dem Wintersemester 1965/66 höre ich wieder in Mainz. Ich habe vor, im Sommer 1967 vor dem Prüfungsausschuß der Johannes Gutenberg-Universität Mainz die ärztliche Prüfung abzulegen.

